



УДК 616.12-008.331.1:616-092:053.6

КАЛАДЗЕ Н.Н., ЯНИНА Т.Ю., РЕВЕНКО Н.А.

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

РОЛЬ АСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

Резюме. В статье представлены данные исследования прогностической значимости асимметричного диметиларгинина у детей с первичной артериальной гипертензией. Под наблюдением находилось 114 детей с первичной артериальной гипертензией в возрасте от 12 до 17 лет. Установлена корреляционная связь между уровнем асимметричного диметиларгинина и длительностью заболевания, клинической формой артериальной гипертензии, показателями суточного мониторинга артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, маркеры, эндотелий, дети.

В Украине показатель преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) один из самых высоких в Европе, и за последние 25 лет отмечается рост этого показателя на 45 %. Особое медико-социальное значение среди ССЗ имеет артериальная гипертензия (АГ), являющаяся независимой причиной раннего развития кардиоваскулярной патологии, которая определяет качество и продолжительность жизни [1–3]. Важно отметить, что истоки АГ лежат в детском возрасте и при своевременном выявлении АГ и проведении комплекса профилактических мероприятий отмечается обратимость процесса [2, 3]. Поэтому ранняя диагностика АГ, поиски прогностических маркеров поражения органов-мишеней помогут усовершенствовать профилактику развития ранних осложнений АГ [2, 4].

Известно, что прогрессирование АГ связано с воздействием повышенного артериального давления (АД) на стенки сосудов, дисбалансом между вазоконстрикторами и вазодилататорами, что в конечном итоге способствует развитию атеросклероза [4, 5]. В качестве антиатерогенного фактора достаточно хорошо изучена физиологическая роль оксида азота (NO), уровень которого снижается при АГ. Показателями функционирования системы NO является уровень метилированных производных L-аргинина — монометиларгинина, асимметричного и симметричного диметиларгининов (АДМА и СДМА). АДМА — аминокислота, которая является конкурентным блокатором синтеза NO. При этом СДМА, изомер АДМА, не влияет на активность фермента NO-синтазы (согласно данным Voger R.H., 2004; Гилянского М.А., 2010), а регулирует трансмембранный транспорт аргинина. Метаболизм АДМА осуществляется при помощи

внутриклеточного фермента путем превращения в диметилалмин и цитруллин, который выводится почками. R. Voger на основании данных о связи между повышением уровня АДМА и повышенным уровнем артериального давления высказал мысль, что АДМА — новый индуктор атеросклероза, возможно играющий одну из самых важных ролей в патогенезе эндотелиальной дисфункции [6]. По данным литературы, содержание АДМА значительно повышается при АГ у взрослых, и его накопление способствует быстрому прогрессированию атеросклероза, что дает возможность считать АДМА ранним предиктором поражения сосудов при АГ, основываясь на его способности ускорять процессы атеросклероза и усиливать эндотелиальную дисфункцию путем снижения биодоступности оксида азота [7]. У взрослых пациентов было показано участие АДМА в прогрессировании нефропатий, развитии инфаркта. Несмотря на это, сведения о состоянии уровня АДМА у детей ограничиваются немногочисленными публикациями при патологии почек, а у детей и подростков с артериальной гипертензией практически отсутствуют.

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение прогностической значимости АДМА плазмы крови у детей с первичной артериальной гипертензией.

Материалы и методы исследования

Обследование проводилось на базе санатория «Юбилейный» города Евпатории. Основную часть

© Каладзе Н.Н., Янина Т.Ю., Ревенко Н.А., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

прибывших для оздоровления составили дети с первичной АГ (ПАГ) из различных регионов Украины. В исследование не включались дети младше 11 лет и старше 18 лет; дети с вторичной АГ, имеющие паренхиматозные заболевания почек, с нарушением функции щитовидной железы, дети с вторичным ожирением, врожденными пороками развития. Соответственно критериям включения и исключения пациентов окончательную выборку исследования составили 114 детей с ПАГ в возрасте от 12 до 17 лет (средний возраст $13,80 \pm 0,17$), из них 63 мальчика (55 %) и 51 девочка (45 %). Контрольную группу (КГ) составил 21 подросток (средний возраст $13,7 \pm 0,14$). С целью верификации диагноза и исследования гемодинамических форм АГ всем детям было проведено суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью кардиомонитора DiaCard (АОЗТ «Сольвейг», г. Киев) с определением среднесуточных показателей систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), индекса времени гипертензии (ИВ), суточного индекса (СИ). На основании данных ИВ и в соответствии с классификацией АГ дети были распределены на 2 группы: лабильная артериальная гипертензия (ЛАГ) — 53 % ($n = 60$), стабильная артериальная гипертензия (САГ) — 47 % ($n = 54$). В зависимости от степени ночного снижения АД (СИ) выделяли следующие основные типы суточного ритма: *dipper* — с нормальным снижением АД в ночное время на 10–20 %; *non-dipper* — при недостаточном ночном снижении АД (менее 10 %); *night-peaker* — с более высоким уровнем давления ночью и *over-dipper* — при чрезмерном снижении ночного АД (более 20 %). Протокол СМАД включал измерение АД каждые 30 минут в дневное время (с 6 до 23 часов) и каждый час в ночное время (с 23 до 6 часов). Всем детям также проводили общеклинические и лабораторные исследования. Определение уровня АДМА в плазме крови проводили с использованием иммуноферментного анализа и стандартных наборов тест-систем (ADMA ELISA Kit, Immundiagnostik, Германия).

Статистический анализ полученных результатов проведен при помощи компьютерного пакета обработки данных Statistica v.6 для работы в среде Windows. Определялись основные статистические характеристики: среднее (M), ошибка среднего (m)

и стандартное отклонение, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Основное представление об уровне АД у пациента дают значения суточного мониторирования, наиболее точно отражающие истинный уровень гипертензии, нежели однократные измерения. Средние показатели уровня АД в различные периоды суток представлены в табл. 1.

В группе обследованных с САГ зарегистрированы наиболее высокие (достоверно значимые) средние показатели САД и ДАД, что может быть обусловлено увеличением сердечного выброса (увеличение ударного объема крови), что приводит, в свою очередь, к неадекватному нарастанию общего периферического сопротивления и, соответственно, формированию гиперкинетического типа кровообращения, что является причиной постоянного механического воздействия на эндотелий сосудов.

Проведенный анализ АДМА в плазме крови показал, что у детей основной группы с первичной артериальной гипертензией уровень АДМА плазмы крови колебался от 0,34 до 0,90 мкмоль/л. Средний уровень АДМА составил $0,640 \pm 0,017$ мкмоль/л, что достоверно ($p < 0,01$) превышало уровень КГ — $0,27 \pm 0,02$ мкмоль/л. При изучении уровня АДМА в зависимости от формы заболевания был выявлен более высокий уровень АДМА как при САГ ($0,66 \pm 0,02$ мкмоль/л, $p < 0,001$), так и при ЛАГ ($0,57 \pm 0,03$ мкмоль/л, $p < 0,001$) по сравнению с КГ (табл. 2). Также отмечался достоверно ($p < 0,01$) более высокий уровень АДМА в группе САГ по сравнению с ЛАГ.

При изучении концентраций АДМА в зависимости от циркадного биоритма уровня АД (анализировали по величине суточного индекса САД) была выявлена обратная корреляционная связь ($r = -0,39$) между СИ САД и уровнем АДМА (табл. 3).

У большей части обследуемых детей ($n = 54$) отмечалась недостаточная степень ночного снижения (*non-dippers*, СИ 0–10 %), уровень АДМА в этой группе составил $0,66 \pm 0,02$ мкмоль/л. Вариант циркадного биоритма, когда средненочные значения уровня САД превышали средненочные (*night-peakers*, СИ менее 0 %), диагностирован только у 2 детей, и уровень АДМА в этой группе

Таблица 1. Характеристика параметров АД по данным СМАД у детей с разными формами АГ

| Показатель, мм рт.ст. | САГ ($n = 54$) | ЛАГ ($n = 60$) | КГ ($n = 21$) |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|
| Среднесуточное САД | $134,26 \pm 0,49^{\#} *$ | $127,03 \pm 0,24^{\#} *$ | $103,64 \pm 5,83$ |
| Среднесуточное ДАД | $73,02 \pm 0,64^{\#} *$ | $70,33 \pm 0,86^{\#} *$ | $59,21 \pm 3,98$ |
| Среднедневное САД | $139,22 \pm 0,51^{\#} *$ | $131,73 \pm 0,23^{\#} *$ | $108,43 \pm 6,03$ |
| Среднедневное ДАД | $76,27 \pm 0,92^{\#}$ | $74,32 \pm 0,76^{**}$ | $63,21 \pm 4,08$ |
| Средненочное САД | $118,53 \pm 1,71^{\#} *$ | $110,83 \pm 1,38^{\#} *$ | $95,07 \pm 5,99$ |
| Средненочное ДАД | $63,50 \pm 0,76^{\#}$ | $61,62 \pm 1,12^{**}$ | $51,86 \pm 4,17$ |

Примечания: * — $p < 0,005$ — достоверность различия между группами исследования; ** — $p < 0,05$, # — $p < 0,01$ — достоверность различия с КГ.

Таблиця 2. Показатели АДМА у детей с первичной артериальной гипертензией в зависимости от формы заболевания

| | КГ (n = 21) | ПАГ (n = 114) | САГ (n = 54) | ЛАГ (n = 60) |
|----------------|-------------|---------------|----------------|----------------|
| АДМА, мкмоль/л | 0,27 ± 0,02 | 0,64 ± 0,02* | 0,66 ± 0,02*.* | 0,27 ± 0,03*.* |

Примечания: * — достоверность различия с группой здоровых лиц ($p < 0,001$); * — достоверность различия между группами исследования ($p < 0,01$).

Таблиця 3. Уровень АДМА в зависимости от характера суточного ритма САД

| | Dippers СИ 10–20 % (n = 51) | Non-dippers СИ 0–10 % (n = 54) | Over-dippers СИ > 20 % (n = 7) | Night-peakers СИ < 0 % (n = 2) | КГ (n = 21) |
|-------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| АДМА, мкмоль/л | 0,58 ± 0,03* | 0,66 ± 0,02*** | 0,63 ± 0,04** | 0,69 ± 0,01*** | 0,37 ± 0,01 |
| | | $p_{1-2}^{\#}$ | | $p_{1-4}^{\#\#}$ | |

Примечания: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — достоверность различия с группой контроля; # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,001$ — достоверность различия между группами исследования.

Таблиця 4. Уровень АДМА у детей с первичной артериальной гипертензией в зависимости от длительности заболевания

| Длительность заболевания | До 1 года (n = 66) | 1–2 года (n = 39) | Более 2 лет (n = 9) | КГ (n = 21) |
|-----------------------------|--------------------|-------------------|------------------------------------|-------------|
| | 1 | 2 | 3 | |
| АДМА, мкмоль/л | 0,59 ± 0,02* | 0,65 ± 0,02** | 0,77 ± 0,03** | 0,27 ± 0,02 |
| | | $p_{1-2}^{\#}$ | $p_{1-3}^{\#\#\#}, p_{2-3}^{\#\#}$ | |

Примечания: * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$ — достоверность различия с группой контроля; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$; ### — $p < 0,001$ — достоверность различия между группами исследования.

(0,69 ± 0,01 мкмоль/л) был достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в группе с нормальным циркадным биоритмом (0,58 ± 0,03 мкмоль/л).

Концентрация АДМА в плазме крови детей с длительностью заболевания ПАГ более 2 лет имела тенденцию к повышению по сравнению с длительностью заболевания до 1 года (табл. 4). Даже при длительности заболевания от 1,5 до 2 лет мы отмечаем достоверное ($p < 0,05$) увеличение концентрации АДМА в плазме крови (0,65 ± 0,02 мкмоль/л) в сравнении с группой детей, которые болеют менее 1 года (0,59 ± 0,02 мкмоль/л). При длительности заболевания более 2 лет уровень АДМА увеличился в 1,3 раза ($p < 0,001$) в сравнении с группой, где анамнез заболевания составил не более 1 года. Таким образом, по мере увеличения длительности заболевания уровень АДМА повышался.

Анализируя уровень АДМА в зависимости от пола, мы не выявили достоверные ($p = 0,07$) отличия между мальчиками и девочками, хотя у мальчиков прослеживаются более высокие показатели уровня АДМА (0,64 ± 0,02 мкмоль/л), чем у девочек (0,61 ± 0,03 мкмоль/л, $p = 0,07$).

При изучении взаимосвязей между уровнем АДМА и показателями суточного мониторинга АД выявлена прямая корреляционная связь суточного систолического АД ($r = 0,57$), САД_{день} ($r = 0,47$), САД_{ночь} ($r = 0,55$), индекса времени АГ ($r = 0,37$) и уровня АДМА плазмы крови.

С учетом вышеизложенных фактов выявлено повышение уровня АДМА в плазме крови де-

тей с ПАГ, уровень которого не зависит от пола и возраста больного, однако зависит от формы и длительности заболевания. Наличие данных взаимосвязей подтверждает причастность АДМА к прогрессированию АГ у детей. Наличие взаимосвязи АДМА и показателей СМАД говорит о значении данной аминокислоты в формировании и усугублении системных дисрегуляторных изменений.

Выявленная взаимосвязь уровня АДМА и нарушения циркадного ритма, недостаточное снижение ночного уровня АД значительно повышают риск поражения органов-мишеней, в том числе эндотелия сосудистой стенки. Повышенное АД, с одной стороны, усиливает прессорную нагрузку на эндотелиальный слой сосудов, с другой — отражает степень дисрегуляторных изменений, которые сопряжены с поражением эндотелия. Это требует дальнейшего изучения роли АДМА в развитии артериальной гипертензии у детей.

Список литературы

1. Волосовец А.П. Артериальная гипертензия у детей и подростков: современные подходы к диагностике и лечению / А.П. Волосовец, С.П. Кривоносов, Т.С. Мороз // *Therapia, Украинский медицинский вестник*. — 2010. — № 2. — С. 44.
2. Леонтьева И.В. Проблема артериальной гипертензии у детей и подростков // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2006. — № 5. — С. 7-18.
3. Порушення добового профілю артеріального тиску у дітей з вегетативними дисфункціями / Майданник В.Г., Хайтович М.В., Місюра Л.І. та ін. // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. — 2003. — № 6. — С. 23-28.

4. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (The JNC 7 Report)* // JAMA. — May 21 2003. — P. 289 (19).

5. *Evaluation of blood pressure in children* / M.D. Sinha, C.J. Reid // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2007. — №6. — P. 577-584.

6. *Asymmetric dimethylarginine and the risk of coronary heart disease: relationship with traditional risk factors as assessed in the*

multicenter CARDIAC study / R.H. Böger, H. Lenzen, C. Hanefeld et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004 (Suppl.). — 515A-515A.

7. *Asymmetric dimethylarginine causes cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase* / [V. Acham, V. Broadhead, G. Malaki et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — 23. — P. 1455-1459.

Получено 17.03.13 □

Каладзе М.М., Яніна Т.Ю., Ревенко Н.А.
ДУ «Кримський державний медичний університет
імені С.І. Георгієвського», м. Сімферополь

РОЛЬ АСИМЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГІНІНУ В ПАТОГЕНЕЗІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ДІТЕЙ

Резюме. У статті представлені дані дослідження прогностичної значимості асиметричного диметиларгініну в дітей із первинною артеріальною гіпертензією. Під спостереженням знаходилось 114 дітей із первинною артеріальною гіпертензією віком від 12 до 17 років. Встановлено кореляційний зв'язок між рівнем асиметричного диметиларгініну і тривалістю захворювання, клінічною формою артеріальної гіпертензії, показниками добового моніторингу артеріального тиску.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, маркери, ендотелій, діти.

Kaladze N.N., Yanina T.Yu., Revenko N.A.
State Institution «Crimean State Medical University
named after S.I. Georgiyevsky», Simferopol, Ukraine

THE ROLE OF ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE IN THE PATHOGENESIS OF HYPERTENSION IN CHILDREN

Summary. The paper presents the findings on prognostic significance of asymmetric dimethylarginine in children with primary hypertension. We observed 114 children with primary hypertension in age from 12 to 17 years. We established the correlation between the level of asymmetric dimethylarginine and duration of disease, clinical form of hypertension, rates of ambulatory blood pressure monitoring.

Key words: hypertension, markers, endothelium, children.